

⑯ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift

⑯ DE 3529247 A1

⑯ Int. Cl. 4:

C 07 D 333/36

C 07 D 333/78

C 07 D 333/66

A 23 K 1/16

A 23 K 1/22

⑯ Aktenzeichen: P 35 29 247.4

⑯ Anmeldetag: 16. 8. 85

⑯ Offenlegungstag: 20. 11. 86

Behördeneigentum

⑯ Innere Priorität: ⑯ ⑯ ⑯

17.05.85 DE 35 17 706.3

⑯ Anmelder:

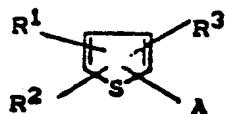
Bayer AG, 5090 Leverkusen, DE

⑯ Erfinder:

Hallenbach, Werner, Dr., 4018 Langenfeld, DE;
Lindel, Hans, Dr., 5090 Leverkusen, DE; Berschauer,
Friedrich, Dipl.-Agr.-Ing. Dr.; Scheer, Martin, Dr.;
Jong, Arno de, Dipl.-Agr.-Ing. Dr., 5600 Wuppertal,
DE

⑯ Verwendung von Thienylharnstoffen und -isoharnstoffen als leistungsfördernde Mittel bei Tieren, neue
Thienylharnstoffe und -isoharnstoffe und ihre Herstellung

Die vorliegende Erfindung betrifft leistungsfördernde Mittel für Tiere, die durch einen Gehalt an Thienylharnstoffen oder -isoharnstoffen der Formel I



in welcher
R¹, R², R³ die in der Beschreibung angegebene Bedeutung
haben,
gekennzeichnet sind.

DE 3529247 A1

DE 3529247 A1

5 Patentansprüche

1. Verwendung von Thiienylharnstoffen oder -isocharn-
stoffen der Formel I

10



15

in welcher

20

A für die Reste Ia und Ib steht

25



30

R^1 für Wasserstoff, Halogen, Nitro, CN, Alkoxy,
Alkylthio, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio,
Alkoxyalkyl, gegebenenfalls substituierte Reste
aus der Gruppe Alkyl, Acyl, Aroyl, Aryl steht,

35

R^2 für Wasserstoff, Halogen, Nitro, CN, Alkoxy,
Alkylthio, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio,
Alkoxyalkyl, gegebenenfalls substituierte Reste
aus der Gruppe Acyl, Aroyl, Alkyl, Aryl steht,

5 R^1 und R^2 gemeinsam mit den angrenzenden C-Atomen für
einen gegebenenfalls substituierten gesättigten
oder ungesättigten carbocyclischen oder hetero-
cyclischen Ring stehen, der gegebenenfalls eine
Carbonylfunktion tragen kann,

10 R^3 für die Reste CN, COOR⁷, CONR⁸R⁹, COR¹⁰ steht,

15 R^4 für Wasserstoff oder Alkyl steht,

20 R^5 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls
substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht,

25 R^6 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls sub-
stituiertes Aryl oder Heteroaryl steht,

30 R^7 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls
substituiertes Aryl steht,

35 R^8 für Wasserstoff, Alkyl oder Cycloalkyl steht,

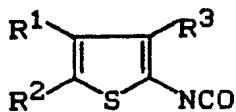
40 R^9 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl
steht,

45 R^{10} für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, gege-
benenfalls substituiertes Aryl steht,

50 als leistungsfördernde Mittel für Tiere.

. 3.

2. Thienylisocyanate der Formel III



in welcher

R^1 für Wasserstoff, Halogen, Nitro, CN, Alkoxy, Alkylthio, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Alkoxyalkyl, gegebenenfalls substituierte Reste aus der Gruppe Alkyl, Acyl, Aroyl, Aryl steht,

R^2 für Wasserstoff, Halogen, Nitro, CN, Alkoxy, Alkylthio, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Alkoxyalkyl, gegebenenfalls substituierte Reste aus der Gruppe Acyl, Aroyl, Alkyl, Aryl steht,

R^1 und R^2 gemeinsam mit den angrenzenden C-Atomen für einen gegebenenfalls substituierten gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen Ring stehen, der gegebenenfalls eine Carbonylfunktion tragen kann,

R^3 für die Reste $COOR^7$, $CONR^8R^9$, COR^{10} steht,

R^7 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Methyl, Cycloalkyl, C_{2-4} -Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht,

BAD C. 1000

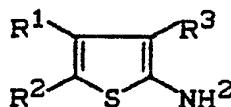
5 R^8 für Wasserstoff, Alkyl oder Cycloalkyl steht,

10 R^9 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht,

15 R^{10} für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht mit Ausnahme von 3-Methoxycarbonyl-thien-2-yl-isocyanat.

15 3. Verfahren zur Herstellung der Thienylisocyanate der Formel III gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man Thienylamine der Formel V

20



V

25

in welcher

R^1 , R^2 , R^3 die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung besitzen,

30

mit Phosgen umsetzt.

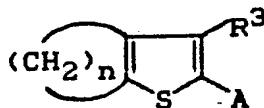
35

Le A 24 004

BAD ORIGINAL

. 5.

5 4. Thiarylharnstoffe oder -isocharnstoffe der Formel VI



VI

10 in welcher

n für 3, 4, 5 oder 6 steht,

A für die Reste Ia und Ib steht

15



20 25 R³ für den Fall, daß n für 3, 5, 6 steht, für die Reste CN, COOR⁷, CONR⁸R⁹, COR¹⁰ steht und für den Fall, daß n für 4 steht, für die Reste COOCH₃, COO(C₂₋₄-Alkenyl), CONR⁸R⁹, COR¹⁰ steht,

30 R⁴ für Wasserstoff oder Alkyl steht,35 R⁵ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht,

35

Le A 24 004BAD OHLSTADT

. 6.

5 R⁶ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Alkenyl,
gegebenenfalls substituiertes Aryl steht,

10 R⁷ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls sub-
stituiertes Aryl steht,

15 R⁸ für Wasserstoff Alkyl oder Cycloalkyl steht,

20 R⁹ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl
steht,

20 R¹⁰ für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, gege-
benenfalls substituiertes Aryl steht.

5. Verfahren zur Herstellung der Thiienylharnstoffe oder
-isoharnstoffe der Formel VI

25



VI

30

in welcher

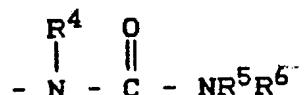
n für 3, 4, oder 6 steht,

35

Le A 24 004

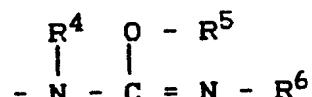
BAD ORIGINAL

5 A für die Reste Ia und Ib steht



Ia

10



Ib

15 R³ für den Fall, daß n für 4, 5, 6 steht, für die Reste CN, COOR⁷, CONR⁸R⁹, COR¹⁰ steht und für den Fall, daß n für 4 steht, für die Reste COOCH₃, COO(C₂₋₄-Alkenyl), CONR⁸R⁹, COR¹⁰ steht,

20

R⁴ für Wasserstoff oder Alkyl steht,

25

R⁵ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht,

30

R⁶ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht,

R⁷ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht,

35

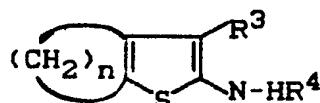
• 8 •

5 R⁸ für Wasserstoff, Alkyl oder Cycloalkyl steht,

0 R⁹ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
 Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl
 steht,

0 R¹⁰ für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, gegeben-
 falls substituiertes Aryl steht,

5 a) dadurch gekennzeichnet, daß man für den Fall,
 daß A für den Rest Ia steht und R⁵ für Wasser-
 stoff steht, Thienylamine der Formel VII



VII

in welcher

25 n , \mathbb{R}^3 und \mathbb{R}^4 die oben angegebene Bedeutung haben.

mit Isocyanaten der Formel VIII

30 OCN - R⁶ VIII

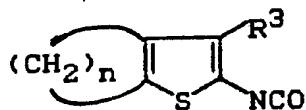
in welcher

35 R⁶ die oben angegebene Bedeutung hat,
umsetzt, oder

. 9.

5 b) wenn man für den Fall, daß A für den Rest Ia steht und R⁴ für Wasserstoff steht, Thienylisocyanate der Formel IX

10



IX

in welcher

15 n und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,
mit Aminen der Formel IV

20



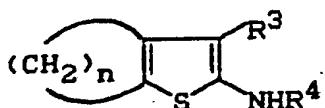
IV

in welcher

25 R⁵ und R⁶ die oben angegebene Bedeutung haben,
umsetzt, oder

c) wenn man für den Fall, daß A für den Rest Ib steht, Thienylamine der Formel VII

30



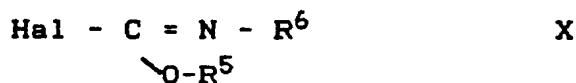
VII

in welcher

35 n, R³ und R⁴ die oben angegebene Bedeutung ha-
ben,

5

mit Imidokohlensäureesterhalogeniden der
Formel X



10

in welcher

R^5 und R^6 die oben angegebene Bedeutung haben
und

15

Hal für Halogen steht,

umsetzt.

20 6. Mittel zur Leistungsförderung von Tieren gekenn-
zeichnet durch einen Gehalt an Thienylharnstoffen
oder -isoharnstoffen der Formel I gemäß Anspruch 1.

25 7. Tierfutter, Trinkwasser für Tiere, Zusätze für Tier-
futter und Trinkwasser für Tiere gekennzeichnet durch
einen Gehalt an Thienylharnstoffen oder -isoharnstof-
fen der Formel I gemäß Anspruch 1.

30 8. Verwendung von Thienylharnstoffen oder -isoharnstof-
fen der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Leistungsför-
derung von Tieren.

35 9. Verfahren zur Herstellung von Mitteln zur Leistungs-
förderung von Tieren, dadurch gekennzeichnet, daß man
Thienylharnstoffe oder -isoharnstoffe der Formel I

. 14 .

5 gemäß Anspruch 1 mit Streck- und/oder Verdünnungsmitteln vermischt.

10. Verfahren zur Herstellung von Tierfutter, Trinkwasser für Tiere oder Zusätze für Tierfutter und Trinkwasser
10 für Tiere, dadurch gekennzeichnet, daß man Tienyl-
harnstoffe oder -isoharnstoffe der Formel I gemäß
Anspruch 1 mit Futtermitteln oder Trinkwasser und
gegebenenfalls weiteren Hilfstoffen vermischt.

15

20

25

30

35

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
Konzernverwaltung RP
Patentabteilung

5090 Leverkusen, Bayerwerk
05.09.85 / Rt-he
II

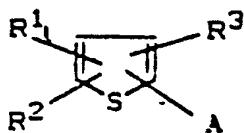
Verwendung von Thienylharnstoffen und -isoharnstoffen als leistungsförderne Mittel bei Tieren, neue Thienylharnstoffe und -isoharnstoffe und ihre Herstellung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von teilweise bekannten Thienylharnstoffen und -isoharnstoffen als leistungsfördernde Mittel bei Tieren.

20 Thienylharnstoffe sind bereits bekannt geworden. Sie finden Verwendung als Herbizide und Pflanzenwachstumsregulatoren (vgl. DE-OS 2 040 579, 2 122 636, 2 627 935, 3 305 866, EP-OS 4 931).

25 Es ist jedoch nichts über ihren Einsatz als leistungsfördernde Mittel bei Tieren bekannt geworden.

1. Es wurde gefunden, daß Thienylharnstoffe und -isoharnstoffe der Formel I



1

35

in welcher

Le A 24 004

BAD ORIGINAL

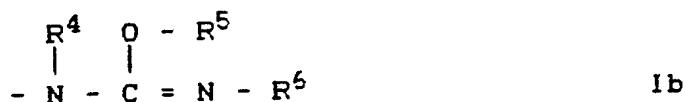
- 12 -

• 13 •

5 A für die Reste Ia und Ib steht



10



15 R¹ für Wasserstoff, Halogen, Nitro, CN, Alkoxy, Alkylthio, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Alkoxyalkyl, gegebenenfalls substituierte Reste aus der Gruppe Alkyl, Acyl, Aroyl, Aryl steht,

20 R² für Wasserstoff, Halogen, Nitro, CN, Alkoxy, Alkylthio, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio, Alkoxyalkyl, gegebenenfalls substituierte Reste aus der Gruppe Acyl, Aroyl, Alkyl, Aryl steht,

25 R¹ und R² gemeinsam mit den angrenzenden C-Atomen für einen gegebenenfalls substituierten gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen oder heterocyclischen Ring stehen, der gegebenenfalls eine Carbonylfunktion tragen kann,

30 R³ für die Reste CN, COOR⁷, CONR⁸R⁹, COR¹⁰ steht,

R⁴ für Wasserstoff oder Alkyl steht,

35

Le A 24 004

BAD ORIGINAL

- 3 -

- 14 -

5 R⁵ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls
substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht,

10 R⁶ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls
substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht,

15 R⁷ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls
substituiertes Aryl steht,

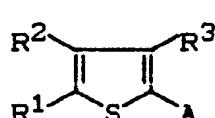
20 R⁸ für Wasserstoff oder Alkyl oder Cycloalkyl
steht,

25 R⁹ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl
steht,

30 R¹⁰ für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht,

35 hervorragende leistungsfördernde Wirkung bei Tieren
besitzen. Thienylharnstoffe und -isoharnstoffe der
Formel I sind z.T. bekannt.

30 Thienylharnstoffe der Formel II

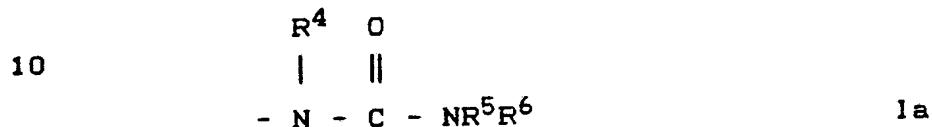


II

- A -
· 15 ·

5 in welcher

A für den Rest Ia steht



10 R¹ für Wasserstoff, Halogen, Nitro, CN, Alkoxy,
Alkylthio, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio,
15 Alkoxyalkyl, gegebenenfalls substituierte Reste
aus der Gruppe Acyl, Aroyl, Aryl steht,

20 R² für Wasserstoff, Halogen, Nitro, CN, Alkoxy,
Alkylthio, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio,
Alkoxyalkyl, gegebenenfalls substituierte Reste
aus der Gruppe Acyl, Aroyl, Alkyl, Aryl steht,

25 R¹ und R² gemeinsam mit den angrenzenden C-Atomen für
einen gegebenenfalls substituierten gesättigten
oder ungesättigten carbocyclischen Ring stehen,
der gegebenenfalls eine Carbonylfunktion tragen
kann,

30 R³ für die Reste CN, COOR⁷, CONR⁸R⁹, COR¹⁰ steht,

R⁴ für Wasserstoff oder Alkyl steht,

35

- 5 -

. 16 .

5 R⁵ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls
substituiertes Aryl steht,

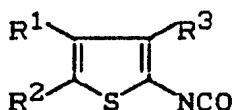
10 R⁶ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl oder
Heteroaryl steht,

15 R⁷ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls
substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht,

20 R⁸ für Wasserstoff, Alkyl oder Cycloalkyl steht,

25 R⁹ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls
substituiertes Aryl steht,

30 R¹⁰ für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, gegebenenfalls
substituiertes Aryl steht,
können z.B. hergestellt werden, indem man Thienyl-
isocyanate der Formel III



in welcher

35 R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,Le A 24 004

BAD ORIGINAL

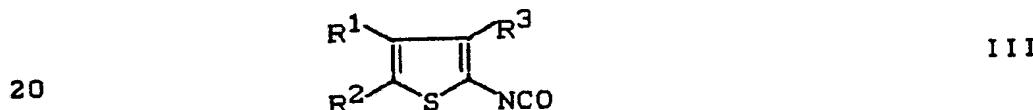
- 6 -
. 17 .

5 mit Aminen der Formel IV



10 in welcher
R⁵ und R⁶ die oben angegebene Bedeutung haben,
umsetzt.

15 2. Es wurden die neuen Thienylisocyanate der Formel III
gefunden



in welcher
25 R¹ für Wasserstoff, Halogen, Nitro, CN, Alkoxy,
Alkylthio, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio,
Alkoxyalkyl, gegebenenfalls substituierte Reste
aus der Gruppe Alkyl, Acyl, Aroyl, Aryl steht,
30 R² für Wasserstoff, Halogen, Nitro, CN, Alkoxy,
Alkylthio, Halogenalkoxy, Halogenalkylthio,
Alkoxyalkyl, gegebenenfalls substituierte Reste
aus der Gruppe Alkyl, Acyl, Aroyl, Alkyl, Aryl
steht,

35

- 7 -
- 18 -

5 R^1 und R^2 gemeinsam mit den angrenzenden C-Atomen für einen gegebenenfalls substituierten gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen Ring stehen, der gegebenenfalls eine Carbonylfunktion tragen kann,

10

R^3 für die Reste COOR^7 , CONR^8R^9 , COR^{10} steht,

15

R^7 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Methyl, Cycloalkyl, C_{2-4} -Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht,

R^8 für Wasserstoff, Alkyl oder Cycloalkyl steht,

20

R^9 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht,

25

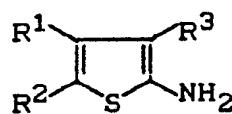
R^{10} für gegebenenfalls substituiertes Alkyl; gegebenenfalls substituiertes Aryl steht,

mit Ausnahme von 3-Methoxycarbonyl-thien-2-yl-isocyanat.

30

3. Es wurde ferner gefunden, daß man die neuen Thienyl-isocyanate der Formel III gemäß 2 (oben) herstellen kann, indem man Thienylamine der Formel V

35



V

- 8 -

. 19 .

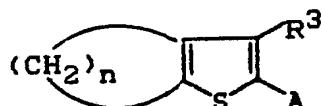
5 in welcher

R¹, R², R³ die in 2 (oben) angegebene Bedeutung haben,

10 mit Phosgen umsetzt.

4. Es wurden ferner die neuen Thiarylharnstoffe und -isoharnstoffe der Formel VI gefunden

15



VI

in welcher

20 n für 3, 4, 5 oder 6 steht,

A für die Reste Ia und Ib steht

25

30 R³ für den Fall, daß n für 3, 5, 6 steht, für die Reste CN, COOR⁷, CONR⁸R⁹, COR¹⁰ steht und für den Fall, daß n für 4 steht, für die Reste COOCH₃, COO(C₂₋₄-Alkenyl), CONR⁸R⁹, COR¹⁰ steht,

35

- 4 -

. 20 .

5 R⁴ für Wasserstoff oder Alkyl steht,

10 R⁵ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
 Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls
 substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht,

15 R⁶ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
 Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls
 substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht,

20 R⁷ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
 Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls
 substituiertes Aryl steht,

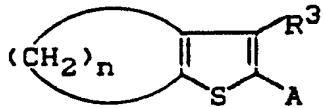
25 R⁸ für Wasserstoff, Alkyl oder Cycloalkyl steht.

30 R⁹ für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
 Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl
 steht,

35 R¹⁰ für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht.

5. Es wurde ferner gefunden, daß man die Thienylharnstoffe oder -isoharnstoffe der Formel VI erhält,

30



VI

35

5 in welcher

n für 3, 4, 5 oder 6 steht,

A für die Reste Ia und Ib steht

10



15



20

R^3 für den Fall, daß n für 3,5,6 steht, für die Reste CN , COOR^7 , CONR^8R^9 , COR^{10} steht und für den Fall, daß n für 4 steht, für die Reste COOCH_3 , $\text{COO}(\text{C}_{2-4}\text{-Alkenyl})$, CONR^8R^9 , COR^{10} steht,

 R^4 für Wasserstoff oder Alkyl steht,

25

 R^5 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht,

30

 R^6 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Heteroaryl steht,

35

 R^7 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht, R^8 für Wasserstoff, Alkyl oder Cycloalkyl steht.

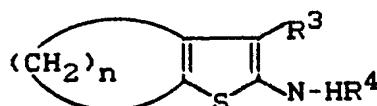
- 11 -

- 12 -

5 R^9 für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes
Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl
steht,

10 R^{10} für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl steht,

15 a) wenn man für den Fall, daß A für den Rest Ia
steht und R^5 für Wasserstoff steht, Thienylamine
der Formel VII



VII

20 in welcher

n, R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben

25 mit Isocyanaten der Formel VIII



VIII

in welcher

30 R^6 die oben angegebene Bedeutung hat,

umsetzt, oder

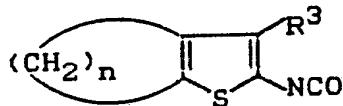
35

- 12 -

. 23 .

5 b) wenn man für den Fall, daß A für den Rest Ia steht und R⁴ für Wasserstoff steht, Thienylisocyanate der Formel IX

10



IX

in welcher

15

n und R³ die oben angegebene Bedeutung haben.

mit Aminen der Formel IV



IV

20

in welcher

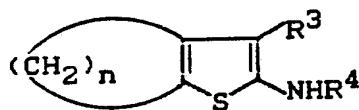
R⁵ und R⁶ die oben angegebene Bedeutung haben,

25

umsetzt, oder

c) wenn man für den Fall, daß A für den Rest Ib steht, Thienylamine der Formel VII

30



VII

in welcher

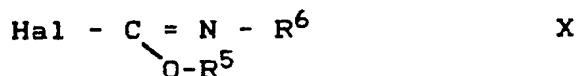
35

. 24 .

5 n, R³ und R⁴ die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Imidokohlensäureesterhalogeniden der
Formel X

10



in welcher

15 R⁵ und R⁶ die oben angegebene Bedeutung haben
und

Hal für Halogen steht,

20

umsetzt.

Es war völlig überraschend, daß die Thienylharnstoffe der
Formel I leistungsfördernde Eigenschaften bei Tieren auf-
weisen. Es gab aus dem Stand der Technik keinerlei Hinweis
25 auf diese neue Verwendung der teilweise bekannten Thienyl-
harnstoffe der Formel I.

Bevorzugt sind Thienylharnstoffe der Formel I in welcher

30 A für die Reste Ia oder Ib steht,

R¹ für Wasserstoff, Halogen, Nitro, CN, C₁₋₄-Alkoxy.
C₁₋₄-Alkylthio, gegebenenfalls substituiertes C₁₋₆-
Acyl, gegebenenfalls substituiertes Aroyl, insbe-

35

- 14 -

- 25 -

5 sondere Benzoyl, für gegebenenfalls durch Halogen, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, Aryl, insbesondere Phenyl, Aryloxy, insbesondere Phenoxy, Arylthio, insbesondere Phenylthio, Amino, C₁₋₄-Alkylamino, DiC₁₋₄-alkylamino, Arylamino, insbesondere Phenyl-

10 amino substituiertes C₁₋₆-Alkyl sowie für Phenyl steht, wobei die Phenylreste gegebenenfalls einen oder mehrere der folgenden Substituenten tragen: Halogen, C₁₋₄-Alkyl, CN, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Amino, C₁₋₄-Alkyl-

15 amino, Di-C₁₋₄- alkylamino, C₁₋₄-Alkoxyalkyl, C₁₋₄-Halogenalkyl, C₁₋₄-Halogenalkoxy, C₁₋₄-Halogenalkylthio, Methylendioxy oder Ethylendioxy, die gegebenenfalls halogensubstituiert sind, Acyl.

20 R² für die bei R¹ aufgeführten Reste steht.

R¹ und R² gemeinsam mit den angrenzenden beiden C-Atomen für gesättigte oder ungesättigte carbocyclische Reste mit 5-8 Ringgliedern steht, die gegebenenfalls durch

25 OH, C₁₋₄-Alkyl, Halogen, Nitro, CN, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Amino, C₁₋₄-Alkylamino, C₁₋₄-Dialkylamino, C₁₋₄-Halogenalkyl, C₁₋₄-Halogenalkoxy, C₁₋₄-Halogenalkylthio, C₁₋₄-Alkoxyalkyl substituiert sind und einer der

30 Ringglieder, die nicht an den Thiophenring gebunden sind, eine Carbonylfunktion (C = O) tragen kann: für den Fall, daß R¹ und R² mit den angrenzenden C-Atomen einen heterocyclischen Ring bilden, hat dieser 5 - 6 Ringglieder und trägt O, S oder N als Heteroatome.

35

- 15 -

. 26 .

5 R³ für die Rest CN, COOR⁷, CONR⁸R⁹, COR¹⁰ steht,

R⁴ für Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl steht,

10 R⁵ für Wasserstoff, für gegebenenfalls durch Halogen,
C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, Aryl, insbesondere
Phenyl, Aryloxy, insbesondere Phenoxy, Arylthio,
insbesondere Phenylthio, Amino, C₁₋₄-Alkylamino,
Di-C₁₋₄-alkylamino substituiertes C₁₋₆-Alkyl,
C₃₋₈-Cycloalkyl, C₂₋₆-Alkenyl ferner für Phenyl
15 oder Naphthyl steht, wobei die Phenylreste ge-
gebenenfalls einen oder mehrere der folgenden
Substituenten tragen: Halogen, C₁₋₄-Alkyl, CN,
C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy,
Phenylthio, Amino, C₁₋₄-Alkylamino, Di-C₁₋₄-al-
kylamino, C₁₋₄-Alkoxyalkyl, C₁₋₄-Halogenalkyl,
20 C₁₋₄-Halogenalkoxy, C₁₋₄-Halogenalkylthio, Methy-
lendioxy oder Ethylendioxy, die gegebenenfalls
halogensubstituiert sind, sowie für Thienyl steht,
das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch
25 C₁₋₄-Alkyl, CN, Halogen, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl
substituiert ist, steht,

R⁶, R⁷ und R⁹ für die bei R⁵ angeführten Reste stehen,

30 R⁸ für Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl
steht,

35 R₁₀ für die bei R⁵ angeführten Reste, mit Ausnahme von
Wasserstoff steht.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in
welcher

- 16 -

- 27 -

5 A für die Reste Ia und Ib steht.

10 R¹ für Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Brom substituiert ist, Phenyl, das gegebenenfalls durch C₁₋₄-Alkyl, Halogen, C₁₋₄-Halogenalkyl, insbesondere Trifluormethyl, C₁₋₄-Halogenalkoxy, insbesondere Trifluormethoxy substituiert ist, für Nitro, Acyl, insbesondere Acetyl, steht.

15 R² für die bei R¹ angegebenen Reste steht,

20 R¹ und R² gemeinsam mit den angrenzenden C-Atomen für einen gesättigten 5-8-gliedrigen carbocyclischen Ring stehen, der gegebenenfalls durch C₁₋₄-Alkyl substituiert ist und gegebenenfalls an den Ringgliedern, die nicht an den Thiophenring gebunden sind, eine Carbonylfunktion tragen, sowie gemeinsam mit den angrenzenden C-Atomen für einen annellierte Benzolring stehen, der gegebenenfalls durch Halogen, insbesondere Chlor, Nitro, C₁₋₄-Alkyl substituiert ist.

25

R³ für die Reste CN, COOR⁷, CONR⁸R⁹, COR¹⁰ steht,R⁴ und R⁶ für Wasserstoff stehen,

30 R⁵ für Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₄-Alkylthio-C₁₋₄-alkyl, Cycloalkyl mit bis zu 8 C-Atomen, C₂₋₄-Alkenyl, Phenyl, das gegebenenfalls durch C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Halogenalkyl, C₁₋₄-Alkoxy, Halogen, insbesondere Chlor, Nitro, substituiert ist, Naphthyl, Thienyl, 35 das gegebenenfalls durch CN, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl substituiert ist, steht,

5 R⁷ für Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, n-, t-Butyl, C₂₋₄-Alkenyl, insbesondere Allyl, sowie für Phenyl steht,

10 R⁸ für Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl steht,

R⁹ für Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl steht,

15 R¹⁰ für C₁₋₄-Alkyl, insbesondere Methyl, Phenyl steht.

Insbesondere seien Verbindungen der Formel I genannt, in welcher

20 A für den Rest der Formel Ia steht,

R¹ für Wasserstoff, C₁₋₅-Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Isopropyl, t-Butyl, n-Pentyl, Acetyl, Phenyl, Nitro steht,

25 R² für die bei R¹ angeführten Reste steht,

30 R¹ und R² gemeinsam für einen an den Thiophenring an kondensierten Cyclopantan-, Cyclohexan-, Cycloheptan-, Cyclooctan-, Cyclohexanon- oder Benzolring stehen, die gegebenenfalls durch C₁₋₄-Alkyl, insbesondere Methyl, Halogen, insbesondere Chlor, Nitro substituiert sein können, stehen,

35 R³ für die Reste CN, CONR⁸R⁹, COOR⁷, COR¹⁰ steht,

- 18 -

. 29 .

5 R⁴ und R⁶ für Wasserstoff stehen,

10 R⁵ für Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, Cycloalkyl mit bis zu 6 C-Atomen, Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, insbesondere Chlor, Nitro, Methyl, Methoxy, Trifluor-

methyl substituiert ist, steht,

15 R⁷ für Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, n-, t-Butyl, C₂₋₄-Alkenyl insbesondere Alkyl, sowie für Phenyl steht,

16 R⁸ für Wasserstoff steht,

17 R⁹ für Wasserstoff oder Methyl steht,

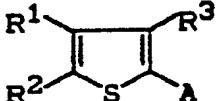
20 R¹⁰ für Methyl oder Phenyl steht.

25

30

35

5 Im einzelnen seien neben den in den Beispielen genannten die folgenden Verbindungen genannt:

			$A = -NH-CO-NHR^6$		
10		R^1	R^2	R^3	R^6
15				$3-CO_2Et$	$-CH_3$
20	H			$3-CO_2Et$	
25	H			$3-CO_2Et$	
30	H			$3-CO_2Et$	$-CH_3$
35	H			$3-CO_2Et$	

- 20 -

. 34 .

5	R ¹	R ²	R ³	R ⁶
10			3-CO ₂ Et	-
15	H		3-CO ₂ Et	sec-Butyl
20	H		3-CO ₂ Et	tert.-Butyl
25	-CH ₃	-Et	3-CO ₂ Et	
30	-CH ₃	-Et	3-CO ₂ Et	-
35	$\leftarrow\text{CH}_2\rightarrow_3$		CONH ₂	CH ₃
	$\leftarrow\text{CH}_2\rightarrow_3$		CONH ₂	1-Propyl
	$\leftarrow\text{CH}_2\rightarrow_3$		CONH ₂	n-Butyl
	$\leftarrow\text{CH}_2\rightarrow_3$		CONH ₂	Cyclohexyl
	$\leftarrow\text{CH}_2\rightarrow_3$		CONH ₂	Phenyl
	$\leftarrow\text{CH}_2\rightarrow_3$		CONH ₂	4-Chlorphenyl
	$\leftarrow\text{CH}_2\rightarrow_3$		CONH ₂	CH ₃
	$\leftarrow\text{CH}_2\rightarrow_4$		CONHC ₂ H ₅	1-Propyl
	$\leftarrow\text{CH}_2\rightarrow_4$		CONHC ₂ H ₅	CH ₃
	$\leftarrow\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2\rightarrow$		CONH ₂	CH ₃
	$\leftarrow\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\rightarrow$		CONH ₂	CH ₃
	$\leftarrow\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\rightarrow$		COOC ₂ H ₅	CH ₃

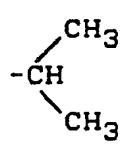
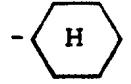
- 21 -

· 32 ·

5

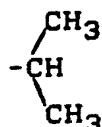
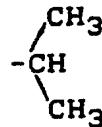
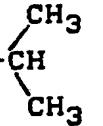
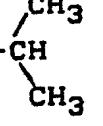
 $\text{A} = -\text{NH}-\text{CO}-\text{NR}^5\text{R}^6$

	R^1	R^2	R^3	R^5	R^6
10	$\leftarrow\text{CH}_2\rightarrow_4$	COOCH_3	CH_3	CH_3	
	$\leftarrow\text{CH}_2\rightarrow_4$	COOCH_3	CH_3	C_2H_5	
	$\leftarrow\text{CH}_2\rightarrow_4$	COOCH_3	C_2H_5	C_2H_5	
	$\leftarrow\text{CH}_2\rightarrow_4$	CONH_2	CH_3	CH_3	
	$\leftarrow\text{CH}_2\rightarrow_4$	CONH_2	CH_3	C_2H_5	
	$\leftarrow\text{CH}_2\rightarrow_4$	CONH_2	C_2H_5	C_2H_5	
15	$\leftarrow\text{CH}_2\rightarrow_4$	CN	CH_3	CH_3	
	$\leftarrow\text{CH}_2\rightarrow_4$	CN	CH_3	C_2H_5	
	$\leftarrow\text{CH}_2\rightarrow_4$	CN	C_2H_5	C_2H_5	
	$\leftarrow\text{CH}_2\rightarrow_5$	COOCH_3	CH_3	CH_3	
	$\leftarrow\text{CH}_2\rightarrow_5$	COOCH_3	CH_3	C_2H_5	
	$\leftarrow\text{CH}_2\rightarrow_5$	COOCH_3	C_2H_5	C_2H_5	
20	$\leftarrow\text{CH}_2\rightarrow_5$	CONH_2	CH_3	CH_3	
	$\leftarrow\text{CH}_2\rightarrow_5$	CONH_2	CH_3	C_2H_5	
	$\leftarrow\text{CH}_2\rightarrow_5$	CONH_2	C_2H_5	C_2H_5	
	$\leftarrow\text{CH}_2\rightarrow_5$	CONH_2	C_2H_5	C_2H_5	
	$\leftarrow\text{CH}_2\rightarrow_5$	CN	CH_3	CH_3	
	$\leftarrow\text{CH}_2\rightarrow_5$	CN	C_2H_5	C_2H_5	
25	$\leftarrow\text{CH}_2\rightarrow_5$	CN	CH_3	CH_3	
	$\leftarrow\text{CH}_2\rightarrow_5$	CN	C_2H_5	C_2H_5	

	R^1	R^2	R^3	R^6 ($\text{R}^5 = \text{H}$)
30	H	$-\text{CH}_3$	$3-\text{CO}_2\text{Et}$	
	H	$-\text{CH}_3$	$3-\text{CO}_2\text{Et}$	$-\text{CH}_3$
35	H	$-\text{CH}_3$	$3-\text{CO}_2\text{Et}$	
	H	$-\text{CH}_3$	$3-\text{CO}_2\text{Et}$	

- 22 -

- 33 -

5 R ¹	R ²	R ³	R ⁶
10 	H	$\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ 3-\text{C}-\text{NH}_2 \end{matrix}$	-CH ₃
15 	H	$\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ 3-\text{C}-\text{NH}_2 \end{matrix}$	- 
20 H	-Et	3-CO ₂ Et	-CH ₃
	-Et	3-CO ₂ Et	
25 H	-Et	3-CO ₂ Et	
	-Et	3-CO ₂ Et	- 
30 H	-Et	3-CO ₂ Et	tert.-Butyl
	-Et	3-CO ₂ Et	(R ⁵) (R ⁶)
35 -Et	-CH ₃	3-CO ₂ Et	-CH ₃ , -CH ₃
			-CH ₃ , -CH ₃

- 23 -

• 34 •

	5 R ¹	R ²	R ³	R ⁶
	CH ₃	H	COOC ₂ H ₅	CH ₃
	CH ₃	H	COOC ₂ H ₅	i-Propyl
10	CH ₃	H	COOC ₂ H ₅	i-Butyl
	CH ₃	H	COOC ₂ H ₅	Cyclopentyl
	CH ₃	H	COOC ₂ H ₅	Cyclohexyl
	CH ₃	H	COOC ₂ H ₅	Phenyl
	CH ₃	H	COOC ₂ H ₅	4-Methoxyphenyl
15	H	n-C ₅ H ₁₁	COOC ₂ H ₅	CH ₃
	H	n-C ₅ H ₁₁	COOC ₂ H ₅	i-Propyl
	H	n-C ₅ H ₁₁	COOC ₂ H ₅	i-Butyl
	H	n-C ₅ H ₁₁	COOC ₂ H ₅	Cyclopentyl
	H	n-C ₅ H ₁₁	COOC ₂ H ₅	Cyclohexyl
20	H	n-C ₅ H ₁₁	COOC ₂ H ₅	Phenyl
	H	n-C ₅ H ₁₁	COOC ₂ H ₅	4-Chlorphenyl
	H	n-C ₅ H ₁₁	COOC ₂ H ₅	4-Methoxyphenyl
	H	Phenyl	3-COOOC ₂ H ₅	Cyclopropyl

	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
30					
	-CH ₃	-CH ₃	3-CO ₂ Et	-Et	-CH ₃
35	-H	- 	3-CO ₂ Et	-Et	-CH ₃
	-H	-H	3-CO ₂ Et	-Me	- 

- 24 -

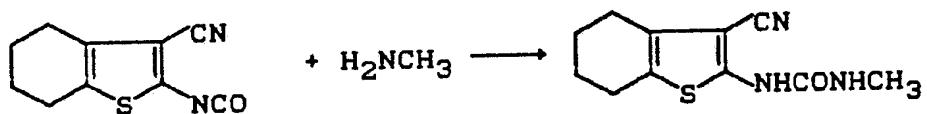
• 35 •

5 Die Thienylharnstoffe der Formel I sind teilweise bekannt. Sie lassen sich analog zu bekannten Verfahren herstellen (DE-OS 2 122 636, 2 627 935).

Die Thienylverbindungen der Formel II, in welcher der Rest 10 A für den Harnstoffrest der Formel Ia in 2-Stellung des Thienylrings steht, lassen sich besonders vorteilhaft herstellen, indem man Thienyl-2-isocyanat der Formel III mit den Aminen der Formel IV umsetzt (vgl. Verfahren 2 oben).

15 Verwendet man 2-Isocyanato-3-cyano-4,5-tetramethylen-thiophen und Methylamin, lässt sich der Reaktionsverlauf durch folgendes Reaktionsschema darstellen:

20



25

Als Verbindungen der Formel III werden bevorzugt diejenigen eingesetzt, die in den Substituenten R¹, R² und R³ die bei den Verbindungen der Formel I genannten bevorzugten Bedeutungen besitzen. Die Verbindungen der Formel III sind 30 neu. Ihre Herstellung erfolgt nach dem unter 4 angegebenen Verfahren, das weiter unten näher erläutert wird.

Im einzelnen seien neben den in den Beispielen genannten die folgenden Verbindungen der Formel III genannt:

35

. 36 .

5 2-Isocyanato-3-cyano-thiophen
 2-Isocyanato-3-carbethoxy-5-isobutyl-thiophen
 2-Isocyanato-3-cyano-4,5-trimethylen-thiophen
 2-Isocyanato-3-methoxycarbonyl-4,5-trimethylen-thiophen
 2-Isocyanato-3-ethoxycarbonyl-4,5-trimethylen-thiophen
 10 2-Isocyanato-3-t-butoxycarbonyl-4,5-trimethylen-thiophen
 2-Isocyanato-3-cyano-4,5-pentamethylen-thiophen
 2-Isocyanato-3-methoxycarbonyl-4,5-pentamethylen-thiophen
 2-Isocyanato-3-ethoxycarbonyl-4,5-pentamethylen-thiophen
 2-Isocyanato-3-t-butoxycarbonyl-4,5-pentamethylen-thiophen
 15 2-Isocyanato-3-carbethoxy-5-phenyl-thiophen
 2-Isocyanato-3-carbethoxy-4-methyl-5-phenyl-thiophen

Als Verbindungen der Formel IV werden bevorzugt diejenigen eingesetzt, die in den Substituenten R⁵ und R⁶ die bei 20 den Verbindungen der Formel I genannten bevorzugten Bedeutungen haben. Die Verbindungen der Formel IV sind bekannte Verbindungen der organischen Chemie.

25 Im einzelnen seien folgende Verbindungen der Formel IV genannt:
 Ammoniak, Methylamin, Dimethylamin, Ethylamin, Diethylamin, n-Propylamin, Di-n-propylamin, Isopropylamin, Di-isopropylamin, n-Butylamin, i-Butylamin, sec-Butylamin, t-Butylamin, Cyclopentylamin, Cyclohexylamin, Anilin, 30 2-Chloranilin, 3-Chloranilin, 4-Chloranilin, 2-Nitroanilin, 3-Nitroanilin, 4-Nitroanilin, 2-Methylanilin, 3-Methylanilin, 4-Methylanilin, 2-Methoxyanilin, 3-Methoxyanilin, 4-Methoxyanilin, 2-Trifluormethylanilin, 3-Trifluormethylanilin, 4-Trifluormethylanilin.

35

- 26 -

. 37 .

5 Zur Herstellung der Thienylharnstoffe der Formel II werden die Thienylisocyanate der Formel III und die Amine der Formel IV in etwa äquimolaren Mengen umgesetzt. Ein Überschuß der einen oder der anderen Komponente bringt keine wesentlichen Vorteile.

10

Die Umsetzung kann mit oder ohne Verdünnungsmittel erfolgen. Als Verdünnungsmittel seien genannt:

Alle inerten organischen Lösungsmittel. Hierzu gehören

15 insbesondere aliphatische und aromatische, gegebenenfalls halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Pentan, Hexan, Heptan, Cyclohexan, Petrolether, Benzin, Ligroin, Benzol, Toluol, Methylenchlorid, Ethylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Chlorbenzol und o-Dichlorbenzol,

20 ferner Ether wie Diethyl- und Dibutylether, Glykoldimethylether und Diglykoldimethylether, Tetrahydrofuran und Dioxan, weiterhin Ketone, wie Aceton, Methylethyl-, Methylisopropyl- und Methylisobutylketon, außerdem Ester, wie Essigsäure-methylester und -ethylester, ferner Nitri-

25 le, wie z.B. Acetonitril und Propionitril, Benzonitril, Glutarsäuredinitril, darüber hinaus Amide, wie z.B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid und N-Methylpyrrolidon, sowie Dimethylsulfoxid, Tetramethylensulfon und Hexamethylphosphorsäuretriamid.

30

Zur Beschleunigung des Reaktionsverlaufs können Katalysatoren zugesetzt werden. Als solche sind geeignet: z.B. tertiäre Amine wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, Triethylamin, Triethylendiamin, Trimethylen-tetrahydro-35 pyridimidin; ferner Zinn-II- und Zinn-IV-Verbindungen

- 27 -

.38.

5 wie Zinn-II-octoat oder Zinn-IV-chlorid. - Die als Reaktionsbeschleuniger genannten tertiären Amine, z.B. Pyridin, können auch als Lösungsmittel verwendet werden.

10 Die Reaktionstemperaturen können in einem größeren Temperaturbereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man zwischen 0°C und 120°C, vorzugsweise zwischen 20° und 70°C.

15 Normalerweise arbeitet man unter Normaldruck, jedoch kann es zweckmäßig sein, z.B. beim Einsatz niedrig siedender Amine, in geschlossenen Gefäßen unter Druck zu arbeiten.

20 Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens setzt man die Ausgangsstoffe im allgemeinen in stöchiometrischen Verhältnissen ein, günstig ist jedoch ein geringer Überschuß des Amins. Die Katalysatoren werden vorzugsweise in Mengen von 0,01 bis 0,1 Mol pro Mol der Reaktionskomponenten angewandt, jedoch sind auch größere Mengen, z.B. der tertiären Amine, anwendbar.

25

Die Reaktionsprodukte werden isoliert, indem man aus den entsprechenden Lösungsmitteln direkt ausfallende Produkte filtriert oder indem man das Lösungsmittel abdestilliert.

30 Wie bereits erwähnt sind die Thienylisocyanate der Formel III neu. Bevorzugt sind Thienylisocyanate der Formel III, die in den Substituenten R¹-R³, die bei den Verbindungen der Formel I für die Substituenten R¹-R³ angegebenen be-

35

Le A 24 004

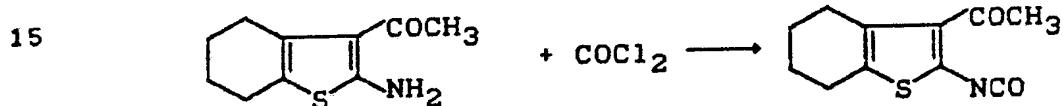
ORIGINAL INSPECTED

- 28 -

• 39 •

5 vorzugten Bedeutungen haben. Bevorzugte Verbindungen der Formel III sind im einzelnen die im Verfahren 2 angegebenen Verbindungen.

Thienylisocyanate der Formel III lassen sich durch Umsetzung der entsprechenden Thienylamine der Formel V mit Phosgen herstellen. Verwendet man 2-Amino-3-acetyl-4,5-tetramethylenthiophen und Phosgen, lässt sich der Reaktionsablauf durch folgendes Reaktionsschema darstellen:



Als Thienylamine der Formel V werden bevorzugt diejenigen eingesetzt, die in den Substituenten R^1 - R^3 die bei den Verbindungen der Formel I angegebenen bevorzugten Bedeutungen haben. Die Verbindungen der Formel V sind bekannt oder lassen sich analog zu bekannten Verfahren herstellen (K. Gewald et al. Chem. Ber. 98 (1965), S. 3571, Chem. Ber. 99 (1966), S. 94, EP-OS 4 931).

Im einzelnen seien folgende Verbindungen der Formel V genannt:

2-Amino-3-cyano-4,5-trimethylen-thiophen
 30 2-Amino-3-methoxycarbonyl-4,5-trimethylen-thiophen
 2-Amino-3-ethoxycarbonyl-4,5-trimethylen-thiophen
 2-Amino-3-t-butoxy-carbonyl-4,5-trimethylen-thiophen
 2-Amino-3-cyano-4,5-tetramethylen-thiophen
 2-Amino-3-methoxycarbonyl-4,5-tetramethylen-thiophen

35

Le A 24 004

ORIGINAL INSPECTED

- 29 -

. 40 .

5 2-Amino-3-ethoxycarbonyl-4,5-tetramethylen-thiophen
 2-Amino-3-t-butoxycarbonyl-4,5-tetramethylen-thiophen
 2-Amino-3-cyano-4,5-pentamethylen-thiophen
 2-Amino-3-methoxycarbonyl-4,5-pentamethylen-thiophen
 2-Amino-3-ethoxycarbonyl-4,5-pentamethylen-thiophen
 10 2-Amino-3-t-butoxycarbonyl-4,5-pentamethylen-thiophen
 2-Amino-3-carbethoxy-4-methyl-5-phenyl-thiophen
 2-Amino-3-carbethoxy-4-methyl-5-ethyl-thiophen
 2-Amino-3-carbethoxy-5-n-butyl-thiophen
 2-Amino-3-carbethoxy-5-isobutyl-thiophen
 15 2-Amino-3-carbethoxy-4-ethyl-5-methyl-thiophen
 2-Amino-3-carbethoxy-5-phenyl-thiophen
 2-Amino-3-carbethoxy-5-ethylthiophen
 2-Amino-3-carbethoxy-5-isopropylthiophen
 20 Die Umsetzung der Amine der Formel V mit Phosgen kann mit
 oder ohne Verdünnungsmittel erfolgen.
 Als Verdünnungsmittel seien genannt: inerte organische
 Lösungsmittel, insbesondere aliphatische und aromatische,
 25 gegebenenfalls halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Pen-
 tan, Hexan, Heptan, Cyclohexan, Petrolether, Benzin, Li-
 groin, Benzol, Toluol, Methylenchlorid, Ethylenchlorid,
 Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Chlorbenzol, o-Dichlor-
 benzol.
 30 Die Umsetzung erfolgt bei -20 bis +180°C, bevorzugt bei
 -10 bis +100°C. Es kann bei Normaldruck oder bei erhöhtem
 Druck gearbeitet werden.

35

Le A 24 004

ORIGINAL INSPECTED

5 Die Ausgangsstoffe werden in äquimolaren Mengen eingesetzt, bevorzugt ist ein Überschuß an Phosgen von 2-3 Mol pro Mol Amin der Formel V.

Die Reaktion wird ohne oder in Gegenwart von Säurebindemitteln durchgeführt. Säurebindemittel sind bevorzugt z.B. 10 tertiäre Amine wie Pyridin, Dimethylanilin.

Die Amine der Formel V werden zu einer Lösung von Phosgen zugegeben und gegebenenfalls unter weiterem Einleiten von 15 Phosgen umgesetzt. Die Umsetzung kann auch ohne Lösungsmittel durchgeführt werden.

Wie bereits erwähnt, sind die Thienylharnstoffe der Formel VI neu.

20

Bevorzugt sind Thienylharnstoffe der Formel VI, in der die Reste R^3 und A die bei den Verbindungen der Formel I angegebenen bevorzugten Bedeutungen haben. Im einzelnen seien die weiter vorne aufgeführten Thienylharnstoffe genannt.

25

Thienylharnstoffe der Formel VI, in welcher A für den Rest Ia steht und R^4 für Wasserstoff steht, lassen sich nach 30 dem weiter oben beschriebenen Verfahren aus den entsprechenden Thienylisocyanaten und den entsprechenden Aminen herstellen. Einzelheiten dieses Verfahrens sind bereits weiter oben angegeben.

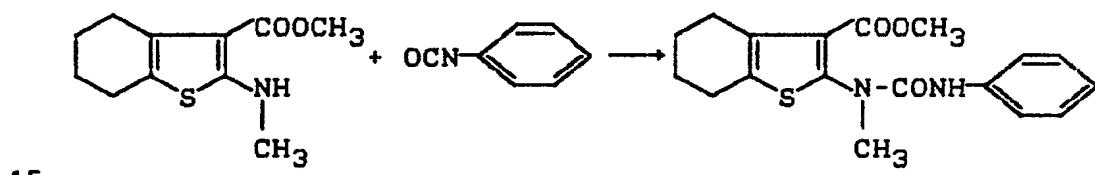
Thienylharnstoffe der Formel VI, in welcher A für den Rest Ia steht und R^5 für Wasserstoff steht, lassen sich aus den 35

- 31 -

. 42 .

5 entsprechenden Thienylaminen der Formel VII durch Umsetzung mit Isocyanaten der Formel VIII herstellen. Verwendet man 2-Methylamino-3-methoxycarbonyl-4,5-trimethylenthio-phen und Phenylisocyanat, lässt sich der Reaktionsablauf durch das folgende Reaktionsschema wiedergeben:

10



Die als Ausgangsprodukte zu verwendenden Thienylamine der Formel VII sind bekannt oder lassen sich analog zu be-20 kannten Verfahren herstellen (K. Gewald Chem. Ber. 98 (1965), S. 3571, Chem. Ber. 99 (1966), S. 94, EP-OS 4 931, G. Coppola et.al. J. Heterocycl. Chem. 1982, S. 717).

Es werden bevorzugt die Thienylamine der Formel VII einge-25 setzt, die in den Substituenten R³ und R⁴ die bei den Verbindungen der Formel I angegebenen bevorzugten Bedeutungen haben.

Im einzelnen seien die auf Seite 28 und 29 aufgeführten 30 Verbindungen der Formel VII genannt.

35

Le A 24 004

ORIGINAL INCIPIENT

- 32 -

. 43.

5 Die als Ausgangsprodukte zu verwendenden Isocyanate sind bekannt. Als Beispiele seien im einzelnen genannt: Methylisocyanat, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, tert.-Butyl- und Phenylisocyanat, 3-Chlorphenylisocyanat, 4-Chlorphenylisocyanat, 2,6-Dichlorphenylisocyanat.

10

Die erfindungsgemäße Umsetzung zwischen den Thienylaminen und den Isocyanaten führt man vorzugsweise in Gegenwart eines Verdünnungsmittels durch. Als solche eignen sich

15 alle inerten organischen Lösungsmittel. Hierzu gehören insbesondere aliphatische und aromatische, gegebenenfalls halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Pentan, Hexan, Heptan, Cyclohexan, Petrolether, Benzin, Ligroin, Benzol, Toluol, Methylenchlorid, Ethylenchlorid, Chloroform,

20 Tetrachlorkohlenstoff, Chlorbenzol und o-Dichlorbenzol, ferner Ether wie Diethyl- und Dibutylether, Glykoldimethylether und Diglykoldimethylester, Tetrahydrofuran und Dioxan, weiterhin Ketone, wie Aceton, Methylethyl-, Methylisopropyl- und Methylisobutylketon, außerdem Ester,

25 wie Essigsäure-methylester und -ethylester, ferner Nitriole, wie z.B. Acetonitril und Propionitril, Benzonitril, Glutarsäuredinitril, darüber hinaus Amide, wie z.B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid und N-Methylpyrrolidon, sowie Dimethylsulfoxid, Tetramethylensulfon und Hexamethylenphosphorsäuretriamid.

Zur Beschleunigung des Reaktionsverlaufs können Katalysatoren zugesetzt werden. Als solche sind geeignet: z.B. tertiäre Amine wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin,

35

5 Triethylamin, Triethylendiamin, Trimethylen-tetrahydro-pyrimidin; ferner Zinn-II- und Zinn-IV-Verbindungen wie Zinn-II-octoat oder Zinn-IV-chlorid. - Die als Reaktionsbeschleuniger genannten tertiären Amine, z.B. Pyridin, können auch als Lösungsmittel verwendet werden.

10

Die Reaktionstemperaturen können in einem größeren Temperaturbereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man zwischen 0°C und 120°C, vorzugsweise zwischen 20° und 70°C.

15

Normalerweise arbeitet man unter Normaldruck, jedoch kann es zweckmäßig sein, z.B. beim Einsatz niedrig siedender Isocyanate, in geschlossenen Gefäßen unter Druck zu arbeiten.

20

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens setzt man die Ausgangsstoffe im allgemeinen in stöchiometrischen Verhältnissen ein, günstig ist jedoch ein geringer Überschuß des Isocyanats. Die Katalysatoren werden 25 vorzugsweise in Mengen von 0,01 bis 0,1 Mol pro Mol der Reaktionskomponenten angewandt, jedoch sind auch größere Mengen, z.B. der tertiären Amine, anwendbar.

30 Die Reaktionsprodukte werden isoliert, indem man aus den entsprechenden Lösungsmitteln direkt ausfallende Produkte filtriert oder indem man das Lösungsmittel abdestilliert.

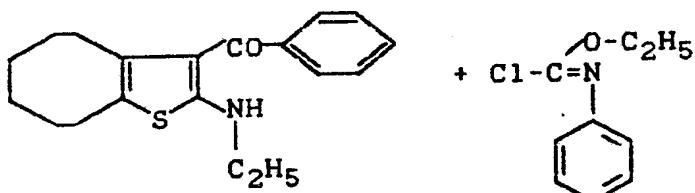
35 Thienylisocharnstoffe der Formel VI, in welcher A für den Rest Ib steht, lassen sich aus den entsprechenden Thienylaminen der Formel VII durch Umsetzung mit den entsprechenden Imidokohlensäureesterhalogeniden der Formel X her-

- 34 -

45.

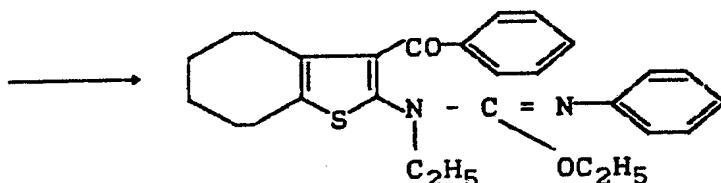
5 stellen. Verwendet man 2-Ethylamino-3-benzoyl-4,5-hexamethylenthienophen und N-Phenyl-imidokohlensäureethylesterchlorid, lässt sich der Reaktionsablauf durch das folgende Reaktionsschema wiedergeben:

10



15

20



Es werden bevorzugt die weiter oben als bevorzugt angegebenen Thienylamine eingesetzt.

25

Imidokohlensäureesterhalogenide sind bekannt.

In Formel X haben R⁵ und R⁶ bevorzugt die weiter oben angegebenen bevorzugten Bedeutungen.

30

Halogen steht insbesondere für Chlor.

35

Im einzelnen seien folgende Imidokohlensäureesterhalogenide genannt: N-Methylimidokohlensäureethylesterchlorid, N-Ethyl-imidokohlensäureethylesterchlorid, N-Propyl-imidokohlensäureestermethylesterchlorid, N-Phenylimidokohlensäureethylesterchlorid.

5 Die Umsetzung erfolgt gegebenenfalls in Gegenwart von Säureakzeptoren, Katalysatoren und Verdünnungsmitteln.

Die Verbindungen der Formel VII und X werden bevorzugt äquimolar eingesetzt. Ein Überschuß der einen oder anderen 10 Komponente bringt keinen wesentlichen Vorteil.

Als Verdünnungsmittel kommen alle inerten organischen Lösungsmittel in Frage. Hierzu gehören insbesondere aliphatische und aromatische, gegebenenfalls halogenierte 15 Kohlenwasserstoffe, wie Pentan Hexan, Heptan, Cyclohexan, Petrolether, Benzin, Ligroin, Benzol, Toluol, Methylenchlorid, Ethylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Chlorbenzol und o-Dichlorbenzol, ferner Ether wie Diethyl- und Dibutylether, Glykoldimethylether und Di- 20 glykoldimethylester, Tetrahydrofuran und Dioxan, weiterhin Ketone, wie Aceton, Methylethyl-, Methylisopropyl- und Methylisobutylketon, außerdem Ester, wie Essigsäure-methylester und -ethylester, ferner Nitrile, wie z.B. Acetonitril und Propionitril, Benzonitril, Glutarsäuredinitril, 25 darüber hinaus Amide, wie z.B Dimethylformamid, Dimethylacetamid und N-Methylpyrrolidon, sowie Dimethylsulfoxid, Tetramethylsulfon und Hexamethylphosphorsäuretriamid.

Als Säureakzeptoren können alle üblichen Säurebindemittel 30 verwendet werden. Hierzu gehören vorzugsweise Alkalicarbonate, -hydroxide oder -alkoholate, wie Natrium- oder Kaliumcarbonat, Natrium- und Kaliumhydroxid, Natrium- und Kaliummethylat bzw. -ethylat, ferner aliphatische, aromatische oder heterocyclische Amine, beispielsweise Trime- 35

5 thylamin, Triethylamin, Tributylamin, Dimethylanilin, Dimethylbenzylamin, Pyridin und 4-Dimethylaminopyridin.

Als Katalysatoren können Verbindungen verwendet werden, welche gewöhnlich bei Reaktionen in Zweiphasensystemen aus 10 Wasser und mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmitteln zum Phasentransfer von Reaktanden dienen (Phasentransferkatalysatoren). Als solche sind vor allem Tetraalkyl- und Trialkylaralkyl-ammoniumsalze mit vorzugsweise 1 bis 10, insbesondere 1 bis 8 Kohlenstoffen je 15 Alkylgruppe, vorzugsweise Phenyl als Arylbestandteil der Aralkylgruppe und vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen im Alkylteil der Aralkylgruppen bevorzugt. Hierbei kommen vor allem die Halogenide, wie Chloride, Bromide und Iodide, vorzugsweise die Chloride 20 und Bromide in Frage. Beispielhaft seien Tetrabutylammoniumbromid, Benzyl-triethylammoniumchlorid und Methyltrioctylammoniumchlorid genannt.

Die Reaktionstemperatur wird zwischen etwa 0°C und 130°C, 25 vorzugsweise zwischen etwa 20°C und 60°C gehalten. Das Verfahren wird vorzugsweise bei Normaldruck durchgeführt. Die Aufarbeitung erfolgt in üblicher Weise.

Die Wirkstoffe werden als Leistungsförderer bei Tieren zur 30 Förderung und Beschleunigung des Wachstums, der Milch- und Wollproduktion, sowie zur Verbesserung der Futterverwertung, der Fleischqualität und zur Verschiebung des

. 48 .

5 Fleisch-Fett-Verhältnisses zugunsten von Fleisch eingesetzt. Die Wirkstoffe werden bei Nutz-, Zucht-, Zier- und Hobbytieren verwendet.

Zu den Nutz- und Zuchttieren zählen Säugetiere wie z.B.

10 Rinder, Schweine, Pferde, Schafe, Ziegen, Kaninchen, Hasen, Damwild, Pelztiere wie Nerze, Chinchilla, Geflügel wie z.B. Hühner, Puten, Gänse, Enten, Tauben, Fische wie z.B. Karpfen, Forellen, Lachse, Aale, Schleien, Hechte, Reptilien wie z.B. Schlangen und Krokodile.

15

Zu den Zier- und Hobbytieren zählen Säugetiere wie Hunde und Katzen, Vögel wie Papageien, Kanarienvögel, Fische wie Zier- und Aquarienfische z.B. Goldfische.

20 Die Wirkstoffe werden unabhängig vom Geschlecht der Tiere während allen Wachstums- und Leistungsphasen der Tiere eingesetzt. Bevorzugt werden die Wirkstoffe während der intensiven Wachstums- und Leistungsphase eingesetzt. Die intensive Wachstums- und Leistungsphase dauert je nach

25 Tierart von einem Monat bis zu 10 Jahren.

Die Menge der Wirkstoffe, die den Tieren zur Erreichung des gewünschten Effektes verabreicht wird, kann wegen der günstigen Eigenschaften der Wirkstoffe weitgehend variiert

30 werden. Sie liegt vorzugsweise bei etwa 0,001 bis 50 mg/kg insbesondere 0,01 bis 5 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Die passende Menge des Wirkstoffs sowie die passende Dauer der Verabreichung hängen insbesondere von der Art, dem Alter, dem Geschlecht, dem Gesundheitszustand und der Art der

35 Haltung und Fütterung der Tiere ab und sind durch jeden Fachmann leicht zu ermitteln.

. 49.

5 Die Wirkstoffe werden den Tieren nach den üblichen Methoden verabreicht. Die Art der Verabreichung hängt insbesondere von der Art, dem Verhalten und dem Gesundheitszustand der Tiere ab.

10 Die Wirkstoffe können einmalig verabreicht werden. Die Wirkstoffe können aber auch während der ganzen oder während eines Teils der Wachstumsphase temporär oder kontinuierlich verabreicht werden. Bei kontinuierlicher Verabreichung kann die Anwendung ein- oder mehrmals täglich 15 in regelmäßigen oder unregelmäßigen Abständen erfolgen.

Die Verabreichung erfolgt oral oder parenteral in dafür geeigneten Formulierungen oder in reiner Form. Orale Formulierungen sind Pulver, Tabletten, Granulat, Doenche, 20 Boli sowie Futtermittel, Prämixe für Futtermittel, Formulierungen zur Verabreichung über Trinkwasser.

Die oralen Formulierungen enthalten den Wirkstoff in Konzentrationen von 0,01 ppm - 100 %, bevorzugt von 0,01 ppm 25 - 1 %.

Parenterale Formulierungen sind Injektionen in Form von Lösungen, Emulsionen und Suspensionen, sowie Implantate.

30 Die Wirkstoffe können in den Formulierungen allein oder in Mischung mit anderen Wirkstoffen, Mineralsalzen, Spurenelementen, Vitaminen, Eiweißstoffen, Farbstoffen, Fetten oder Geschmacksstoffen vorliegen.

• 50 •

5 Die Konzentration der Wirkstoffe im Futter beträgt normalerweise etwa 0,01-500 ppm, bevorzugt 0,1-50 ppm.

Die Wirkstoffe können als solche oder in Form von Prämixen oder Futterkonzentraten dem Futter zugesetzt werden.

10

Beispiel für die Zusammensetzung eines Kükenaufzuchtfutters, das erfundungsgemäßen Wirkstoff enthält:

15 200 g Weizen, 340 g Mais, 361 g Sojaschrot, 60 g Rinderfett, 15 g Dicalciumphosphat, 10 g Calciumcarbonat, 4 g jodiertes Kochsalz, 7,5 g Vitamin-Mineral-Mischung und 2,5 g Wirkstoff-Prämix ergeben nach sorgfältigem Mischen 1 kg Futter.

20 In einem kg Futtermischung sind enthalten:

600 I.E. Vitamin A, 100 I.E. Vitamin D₃, 10 mg Vitamin E, 1 mg Vitamin K₃, 3 mg Riboflavin, 2 mg Pyridoxin, 20 mcg Vitamin B₁₂, 5 mg Calciumpantothenat, 30 mg Nikotinsäure, 200 mg Cholinchlorid, 200 mg Mn SO₄ x H₂O, 25 140 mg Zn SO₄ x 7 H₂O, 100 mg Fe SO₄ x 7 H₂O und 20 mg Cu SO₄ x 5 H₂O.

2,5 g Wirkstoff-Prämix enthalten z.B. 10 mg Wirkstoff, 1 g DL-Methion, Rest Sojabohnenmehl.

30

35

• 51 •

5 Beispiel für die Zusammensetzung eines Schweineaufzucht-futters, das erfindungsgemäßen Wirkstoff enthält:

630 g Futtergetreideschrot (zusammengesetzt aus 200 g Mais, 150 g Gerste-, 150 g Hafer- und 130 g Weizenschrot),
10 80 g Fischmehl, 60 g Sojaschrot, 60 g Tapiokamehl, 38 g Bierhefe, 50 g Vitamin-Mineral-Mischung für Schweine, 30 g Leinkuchenmehl, 30 g Maiskleberfutter, 10 g Sojaöl, 10 g Zuckerrohrmelasse und 2 g Wirkstoff-Prämix (Zusammensetzung z.B. wie beim Kükenfutter) ergeben nach sorgfältigem Mischen 1 kg Futter.

Die angegebenen Futtergemische sind zur Aufzucht und Mast von vorzugsweise Küken bzw. Schweinen abgestimmt, sie können jedoch in gleicher oder ähnlicher Zusammensetzung 20 auch zur Fütterung anderer Tiere verwendet werden.

25

30

35

5 Beispiel A

Ratten-Fütterungsversuch

10 Weibliche Laborratten 90-110 g schwer vom Typ SPF Wistar (Züchtung Hagemann) werden ad lib mit Standard Rattenfutter, das mit der gewünschten Menge Wirkstoff versetzt ist, gefüttert. Jeder Versuchsansatz wird mit Futter der identischen Charge durchgeführt, so daß Unterschiede in der Zusammensetzung des Futters die Vergleichbarkeit der 15 Ergebnisse nicht beeinträchtigen können.

Die Ratten erhalten Wasser ad lib.

20 Jeweils 12 Ratten bilden eine Versuchsgruppe und werden mit Futter, das mit der gewünschten Menge Wirkstoff versetzt ist gefüttert. Eine Kontrollgruppe erhält Futter ohne Wirkstoff. Das durchschnittliche Körpergewicht sowie die Streuung in den Körpergewichten der Ratten ist in jeder Versuchsgruppe gleich, so daß eine Vergleichbarkeit 25 der Versuchsgruppen untereinander gewährleistet ist.

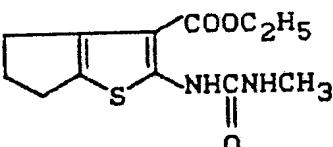
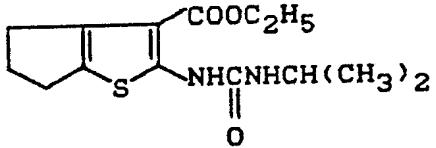
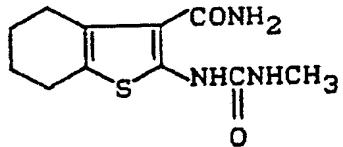
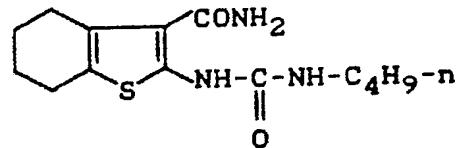
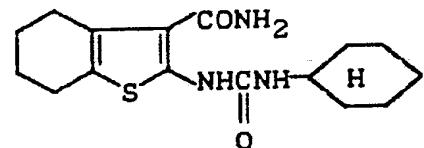
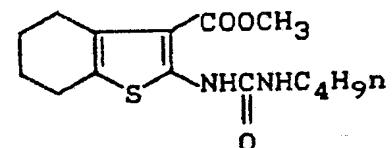
Während des 13-tägigen Versuchs werden Gewichtszunahme und Futterverbrauch bestimmt.

30 Es werden die aus der Tabelle ersichtlichen Ergebnisse erhalten:

- 42 -

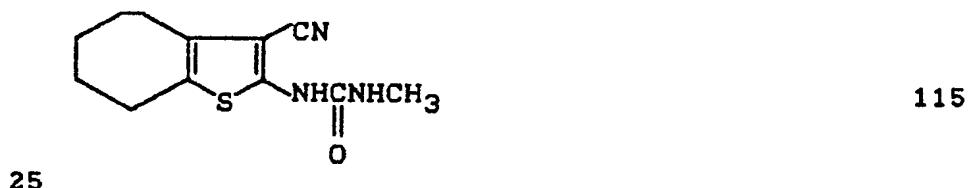
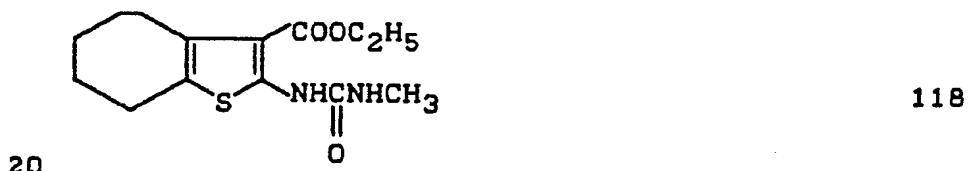
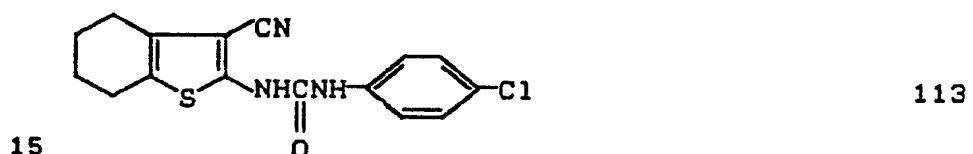
. 53.

5 Tabelle: Ratten-Fütterungsversuch

<u>Wirkstoff</u>	<u>Dosis 25 ppm</u>	<u>Gewichtszunahme</u>
Kontrolle, ohne Wirkstoff		100
10 		111
15 		112
20 		114 (<u>10 ppm</u>)
25 		112
30 		111
35 		113

· 54 ·

5	<u>Wirkstoff</u>	<u>Dosis 25 ppm</u>	<u>Gewichtszunahme</u>
---	------------------	---------------------	------------------------



35

Le A 24 004

ORIGINAL UNEDITED

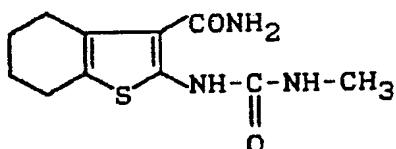
- 44 -

. 55 .

5 HerstellungsbeispieleBeispiel 1

Herstellung von

10



15

4,5 g (0,023 mol) 2-Amino-tetrahydrobenzothiophen-3-carbonsäureamid (hergestellt nach K. Gewald, Chem. Ber. 99, 94 (1966)) und 1,4 g (0,024 mol) Methylisocyanat wurden in 100 ml trockenem Chloroform 24 h unter Rückfluß erhitzt.

20

Dann wurde die Chloroformphase dreimal mit je 50 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das anfallende Rohprodukt wurde aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 5,5 g (95 %), Schmp. 202°C (Zers.)

25

EA Ber. C 52,2 Gef. C 52,2

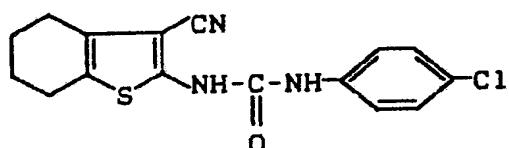
H 6,0	H 5,9
N 16,6	N 16,6

Beispiel 2

30

Herstellung von

35



. 56.

5 5,3 g (0,03 mol) 2-Amino-3-cyano-tetrahydrobenzothiophen (hergestellt nach K. Gewald, Chem. Ber. 99, 94 (1966) und 5,1 g (0,033 mol) 4-Chlorphenylisocyanat wurden in 100 ml trockenem Pyridin 10 Stunden bei 70°C gerührt. Das ausgefallene Rohprodukt wurde abgesaugt, mit verdünnter Salzsäure und mit Wasser gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert.

10 Ausbeute: 7,1 g (72 %); Fp. > 250°C.

EA Ber. C 57,9 Gef. C 58,0

15 H 4,3 H 4,2
N 12,7 N 12,7
Cl 10,7 Cl 10,7

Beispiel 3

20 N-Isopropyl-N'-2(3-cyan-4-tert.-butyl-thienyl)harnstoff

Zu einer Lösung von 2,1 g (35,6 mmol) Isopropylamin in 50 ml trockenem Toluol wurden 4 g (19,4 mmol) 2-Isocyanato-4-tert.-butyl-3-cyan-thiophen, gelöst in 50 ml trockenem Toluol, zugetropft. Es wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Lösung in 1 l 2,5 N-Salzsäure eingerührt, die organische Phase abgetrennt und mit 100 ml NaHCO₃-Lösung gewaschen. Der nach Abdampfen des Toluols im Vakuum verbleibende Rückstand

30 wurde aus Toluol/Petrolether umkristallisiert.

Ausbeute: 1,88 g (36,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 183-184°C.

5 Beispiel 4N-Isopropyl-N' (2-carbomethoxy-thien-3-yl)harnstoff

Zu einer Lösung von 2,2 g (37 mmol) Isopropylamin in 50 ml
10 trockenem Toluol wurde eine Lösung von 6,4 g (35 mmol)
2-Carbomethoxy-3-isocyanato-thiophen (Esso Research and
Engineering Company, BE 767244-Q) in 50 ml trockenem
Toluol bei 0°C langsam zugetropft. Das Produkt fällt als
weißer Feststoff aus. Es wurde noch 2 Stunden bei Raumtem-
15 peratur gerührt, dann abgesaugt und im Vakuum getrocknet.
Ausbeute: 6,8 g (80,3 % der Theorie),
Schmelzpunkt: 119°C.

20

25

30

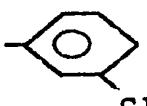
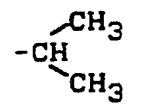
35

- 47 -

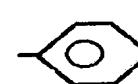
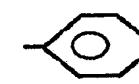
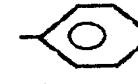
. 58 .

5 Nach den Verfahren der Beispiele 1-4 wurden folgende Verbindungen erhalten:

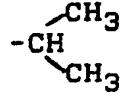
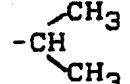
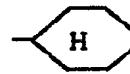


	Bsp. Nr.	R^1	R^2	R^3	R^6	Fp. [C]
15						
	5	H	H	3-CO ₂ Et		158
20	6	H	H	3-CO ₂ Et	-CH ₃	128
	7	H	H	3-CO ₂ Et		136
25	8	H	H	3-CO ₂ Et		126
	9	-CH ₃	-CH ₃	3-CO ₂ Et	-CH ₃	128 (Z.)
30	10	-CH ₃	-CH ₃	3-CO ₂ Et	-n-Butyl	78
	11	-CH ₃	-CH ₃	3-CO ₂ Et		135
35	12	-CH ₃	-CH ₃	3-CO ₂ Et		156

- 48 -
• 59 •

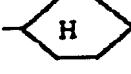
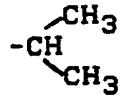
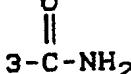
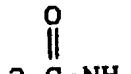
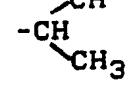
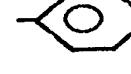
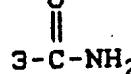
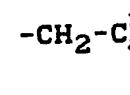
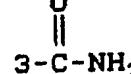
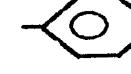
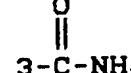
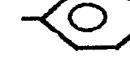
5 Bsp.Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Fp. [C]
13	H	H	3-CO ₂ Et	-CH(CH ₃) ₂	98
10 14		H	3-CO ₂ Et	-CH ₃	131
15		H	3-CO ₂ Et		112-4
15		H	3-CO ₂ Et	-CH(CH ₃) ₂	142
17	H		3-CO ₂ Et	-CH ₃	145
20					
18	H		3-CO ₂ Et	n-Butyl	122,5
25					
19	-CH ₃	-CH ₃	3-C(=O)-O-C ₄ H ₉ -t	-CH ₃	159
20	H		3-C(=O)-NH ₂	-CH ₃	> 250
30					
21	H		3-C(=O)-NH ₂		> 250
35					
22	H		3-C(=O)-NH ₂	-CH(CH ₃) ₂	> 250

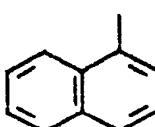
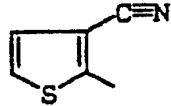
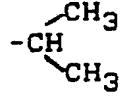
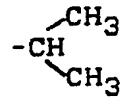
- 49 -
- 60 -

5	Bsp.Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Fp. [C]
	23	H		3-CO ₂ Et		155
10	24	tert. Butyl	H	3-CN	H	229
	25	H	i-Propyl	3-X=ZEt		91
15	26	tert. Butyl	H	3-CN		212,5
20	27	H		3-CO ₂ Et	H	126,5
	28	-C ₂ H ₅	-CH ₃	3-CO ₂ Et	-CH ₃	121-2
25	29	H	i-Propyl	3-CO ₂ Et		98-99
	30	H	H	2-CO ₂ Me		133
30	31	H	H	2-CO ₂ Me	H	221
	32	H	H	2-CO ₂ Me	-CH ₃	139
35						

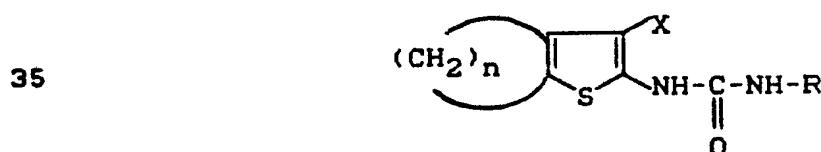
- 80 -

. 64.

5	Bsp.Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Fp. [C]
33		H		3-CO ₂ Et		139-141
10						
34		-Et	-CH ₃	3-CO ₂ Et		154
15						
35		-Et	-CH ₃	3-CO ₂ Et		132-3
36		-Et	-CH ₃	3-CO ₂ Et		139-140
37		-Et	-CH ₃	3-CO ₂ Et	n-Butyl	72
20						
38		-CH ₃			-CH ₃	222
25						
39		-CH ₃				215
30						
40		-CH ₃				221
41		-CH ₃			-n-Butyl	217
35						
42		-CH ₃				>250

5	Bsp. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Fp. [C]
10	43	H	H	2-CO ₂ Me		135
	44	H	H	3-CN		225
15	45	H	H	2-CO ₂ Me	n-Butyl	72
	46	-CH ₃		3-CO ₂ Et	-CH ₃	135
20	47	-CH ₃		3-CO ₂ Et	n-Butyl	119
	48	-CH ₃		3-CO ₂ Et		113
25	49	-CH ₃		3-CO ₂ Et		125
	50	-(CH ₂) ₄ -		3-COOH		174
30						

Weiter werden analog zu den Beispielen 1 - 4 Verbindungen der folgenden Formel erhalten:



⁵ Bsp, Nr.	n	X	R	Fp, [°C]
51	3	COOC ₂ H ₅	CH ₃	165
52	3	COOC ₂ H ₅	i-Propyl	145
53	3	COOC ₂ H ₅	3-Chlorphenyl	165
10 54	3	CN	-CH ₃	205
55	3	CN	4-Chlorphenyl	>270
56	4	COOCH ₃	CH ₃	167
57	4	COOCH ₃	i-Propyl	165
58	4	COOCH ₃	n-Butyl	130
15 59	4	COOCH ₃	Phenyl	176
60	4	COOC ₄ H ₉ t	CH ₃	150
61	4	COCH ₃	CH ₃	193
62	4	COC ₆ H ₅	Phenyl	112
64	4	CONH ₂	i-Propyl	115
20 65	4	CONH ₂	n-Butyl	173
66	4	CONH ₂	Cyclohexyl	185
67	4	CONH ₂	Phenyl	200
68	4	CONH ₂	3-Chlorphenyl	204
69	4	CONH ₂	4-Chlorphenyl	221
25 70	4	CONHCH ₃	CH ₃	177
71	4	CN	CH ₃	209
72	4	CN	i-Propyl	217
73	4	CN	n-Butyl	>260
74	4	CN	Cyclohexyl	225
30 75	4	CN	Phenyl	235
77	4	CN	2,6-Dichlorphenyl	>250
78	5	COOC ₂ H ₅	CH ₃	148
79	5	COOC ₂ H ₅	i-Propyl	113

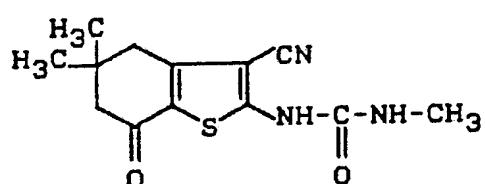
5	Bsp. Nr.	n	X	R	Fp. [°C]
	80	5	COOC ₂ H ₅	3-Chlorphenyl	98
	81	5	CN	CH ₃	227
	82	5	CN	4-Chlorphenyl	>250
10	83	5	CONH ₂	CH ₃	>230

weiterhin wurden hergestellt:

	Bsp. Nr.	Formel	Fp. [°C]
15			
84			216
20			
85			>270
25			
86			193
30			
87			>250
35			

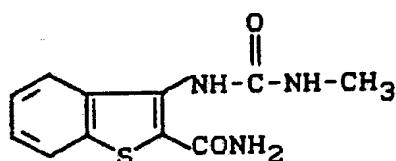
Bsp. Nr.FormelFp. [°C]

88



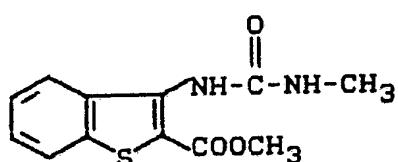
180 (Z.)

89



198

90



>250

Weiterhin wurden hergestellt



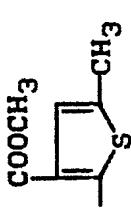
Fe A 24 004

Bsp.	Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Fp °C
91		H	i-Propyl	CO ₂ Et	t-Butyl	113-114
92		H	i-Propyl	CO ₂ Et	Phenyl	121
93		H	i-Propyl	CO ₂ Et	2-Butyl	122
94		H	Ethyl	CO ₂ Et	i-Propyl	104
95		H	Ethyl	CO ₂ Et	2-Butyl	109
96		H	Ethyl	CO ₂ Et	Phenyl	91
97		H	i-Propyl	CO ₂ Et	CH ₃	84-86
98		i-Propyl	H	CONH ₂	i-Propyl	>250
99		H	Ethyl	CO ₂ Et	p-Tolyl	97
100		H	Ethyl	CO ₂ Et	t-Butyl	146
101		Ethyl	CH ₃	CO ₂ Et	p-Cl-Phenyl	164
102		Ethyl	CH ₃	CO ₂ Et	m-Cl-Phenyl	166
103		Ethyl	CH ₃	CO ₂ Et	p-OCH ₃ -Phenyl	154
104		Ethyl	CH ₃	CO ₂ Et	p-Tolyl	182
105		Ethyl	CH ₃	CO ₂ Et	p-CF ₃ -Phenyl	177

• 66 •
- 55 -

3529247

Ref	Le	A	24	004	Bsp.	Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Fp °C
106					Ethyl	CH ₃		CO ₂ Et		t-Butyl	169
107					Ethyl	CH ₃		CO ₂ Et		o-Tolyl	131
108					Ethyl	CH ₃		CO ₂ Et	o-OCH ₃ -Phenyl	117	
109					Ethyl	CH ₃		CO ₂ Et	2-Butyl	139	
110					Ethyl	Ethyl		CO ₂ Et	o-Cl-Phenyl	97	
111					Ethyl	Ethyl		CO ₂ Et	m-Cl-Phenyl	81	
112					Ethyl	Ethyl		CO ₂ Et	p-Cl-Phenyl	103	
113					Ethyl	Ethyl		CO ₂ Et	p-OCH ₃ -Phenyl	86	
114					Ethyl	Ethyl		CO ₂ Et	p-Tolyl	89	
115					Ethyl	Ethyl		CO ₂ Et	p-CF ₃ -Phenyl	97	
116					Ethyl	Ethyl		CO ₂ Et	i-Propyl	82	
117					Ethyl	Ethyl		CO ₂ Et	Cyclohexyl	61	
118					Ethyl	Ethyl		CO ₂ Et	t-Butyl	152	
119					Ethyl	Ethyl		CO ₂ Et	Phenyl	108	
120					Ethyl	Ethyl		CO ₂ Et	o-Tolyl	106	
121					Ethyl	Ethyl		CO ₂ Et	o-OCH ₃ -Phenyl	61	
122					Ethyl	Ethyl		CO ₂ Et	2-Butyl	61	
123					H	CH ₃		CO ₂ Et	o-Cl-Phenyl	141	
124					H	CH ₃		CO ₂ Et	m-Cl-Phenyl	155	
125					H	CH ₃		CO ₂ Et	p-Cl-Phenyl	166	

Le	A	Bsp. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Fp °C
	24	004					
126		H	CH ₃	CO ₂ Et		p-OCH ₃ -Phenyl	151
127		H	CH ₃	CO ₂ Et		p-Tolyl	153
128		H	CH ₃	CO ₂ Et		m-CF ₃ -Phenyl	156
129		H	CH ₃	CO ₂ Et		i-Propyl	112
130		H	CH ₃	CO ₂ Et		Cyclohexyl	122
131		H	CH ₃	CO ₂ Et		t-Butyl	140
132		H	CH ₃	CO ₂ Et		Phenyl	132
133		H	CH ₃	CO ₂ Et		o-OCH ₃ -Phenyl	112
134		H	CH ₃	CO ₂ Et		o-Tolyl	155
135		H	CH ₃	CO ₂ Et		2-Butyl	118
136		H	CH ₃	CO ₂ CH ₃		202	
137		H	n-Pent	CO ₂ Et	CH ₃		81
138		H	Ethyl	CO ₂ Et	Cyclohexyl		101
139		H	Ethyl	CO ₂ Et	o-Cl-Phenyl		108
140		H	Ethyl	CO ₂ Et	m-CF ₃ -Phenyl		85
141		H	Ethyl	CO ₂ Et	o-Tolyl		147

Bsp.	Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Fp °C
142		H	Ethyl	CO ₂ Et	o-OCH ₃ -Phenyl	106
143		H	Ethyl	CO ₂ Et	m-C ₁ -Phenyl	103
144		H	Ethyl	CO ₂ Et	p-C ₁ -Phenyl	108
145		H	Phenyl	CONH ₂	CH ₃	122
146		CH ₃	Phenyl	CONH ₂	i-Propyl	215
147		CH ₃	Phenyl	CONH ₂	s-Butyl	221
148		CH ₃	Phenyl	CONH ₂	p-Butyl	217
149		CH ₃	Phenyl	CONH ₂	Phenyl	>250
150		H	H	CO ₂ Et	o-C ₁ -Phenyl	137
151		H	H	CO ₂ Et	p-C ₁ -Phenyl	171
152		H	H	CO ₂ Et	m-CF ₃ -Phenyl	147
153		H	H	CO ₂ Et	3,5-C ₁ 2-Phenyl	189
154		H	H	CO ₂ Et	3,4-C ₁ 2-Phenyl	219
155		H	H	CO ₂ Et	p-Tolyl	145
156		H	H	CO ₂ Et	p-COH ₃ -Phenyl	148
157		H	H	CO ₂ Et	p-NO ₂ -Phenyl	240
158		H	H	CO ₂ Et	n-Butyl	79
159		H	H	CO ₂ Et	t-Butyl	176
160		H	H	CO ₂ Et	p-F-Phenyl	165

Bsp.	Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Fp °C	
						Le	A
161		H	H	CO ₂ Et	Cyclohexyl	137	
162	004	Ethyl	CH ₃	CO ₂ Et	CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃	61	
163		H	H	CO ₂ Et	o-OCH ₃ -Phenyl	114	
164		H	i-Propyl	CO ₂ Et	o-Cl-Phenyl	112	
165		H	i-Propyl	CO ₂ Et	m-Cl-Phenyl	88	
166		H	i-Propyl	CO ₂ Et	p-Cl-Phenyl	135	
167		H	i-Propyl	CO ₂ Et	p-OCH ₃ -Phenyl	106	
168		H	i-Propyl	CO ₂ Et	p-Tolyl	108	
169		H	i-Propyl	CO ₂ Et	m-CF ₃ -Phenyl	122	
170		H	i-Propyl	CO ₂ Et	o-Tolyl	144	
171		H	i-Propyl	CO ₂ Et	o-OCH ₃ -Phenyl	111	
172		i-Propyl	H	CONH ₂	CH ₃	195	
173		i-Propyl	H	CONH ₂	Phenyl	>250	
174		i-Propyl	H	CONH ₂	Cyclohexyl	208	
175		H	H	CO ₂ Et	2,4-Dimethylphenyl	176	
176		H	H	CO ₂ Et	o-Tolyl	142	
177		H	H	CO ₂ Et	3,5-Dimethoxyphenyl	157	
178		H	H	CO ₂ Et	3,4-Dimethylphenyl	151	
179		H	H	CO ₂ Et	3,4-Methylendioxyphenyl	162	

70
- 59 -

3529247

Bsp.	Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Fp °C
180		H	H	CO ₂ Et	m-Tolyl	137
181		H	H	CO ₂ Et	2,6-Dimethylphenyl	109
182		H	H	CO ₂ Et	2-OCH ₃ -4-CH ₃ -Phenyl	132
183		H	H	CO ₂ Et	m-OCH ₃ -Phenyl	143
184		H	H	CO ₂ Et	2,5-Dimethoxyphenyl	117
185		H	H	CO ₂ Et	2,3-Dimethylphenyl	177
186		H	H	CO ₂ Et	3,5-Dimethylphenyl	177
187		H	H	CO ₂ Et	3,4-Dimethoxyphenyl	165
188		H	CH ₃	COOH	i-Propyl	181
189		H	CH ₃	COOH	o-Tolyl	232
190		H	Ethyl	CO ₂ Et	CH ₃	112
191		CH ₃	H	CO ₂ Et	i-Propyl	121
192		CH ₃	H	CO ₂ Et	s-Butyl	92
193		CH ₃	H	CO ₂ Et	2-Butyl	87
194		CH ₃	H	CO ₂ Et	t-Butyl	137
195		CH ₃	H	CO ₂ Et	Cyclopentyl	113
196		CH ₃	H	CO ₂ Et	Cyclohexyl	163
197		CH ₃	H	CO ₂ Et	Phenyl	147
198		CH ₃	H	CO ₂ Et	p-OCH ₃ -Phenyl	108

- 61 -

Bsp.	Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Fp °C
199		CH ₃	H	CO ₂ Et	o-OCH ₃ -Phenyl	94
200		H	n-Pentyl	CO ₂ Et	i-Propyl	81
201		H	n-Pentyl	CO ₂ Et	s-Butyl	81
202		H	n-Pentyl	CO ₂ Et	2-Butyl	81
203		H	n-Pentyl	CO ₂ Et	t-Butyl	101
204		H	n-Pentyl	CO ₂ Et	Cyclohexyl	73
205		H	n-Pentyl	CO ₂ Et	Phenyl	81
206		H	n-Pentyl	CO ₂ Et	Cyclopentyl	74
207		H	n-Pentyl	CO ₂ Et	P-OCH ₃ -Phenyl	97
208		H	n-Pentyl	CO ₂ Et	o-OCH ₃ -Phenyl	81
209		H	n-Pentyl	CO ₂ Et	A = NHCONCH ₃ -Phenyl	48
210		H	n-Pentyl	CO ₂ Et	o-Tolyl	80
211		H	n-Pentyl	CO ₂ Et	m-Tolyl	65
212		H	n-Pentyl	CO ₂ Et	p-Tolyl	93
213		H	n-Pentyl	CO ₂ Et	2,3-Dimethylphenyl	99
214		H	n-Pentyl	CO ₂ Et	2-i-Propylphenyl	73
215		H	n-Pentyl	CO ₂ Et	2,4,5-Trimethylphenyl	98

Le A 24 004

Weiterhin wurden hergestellt



Bsp. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Fp °C
216	CO ₂ CH ₃	H	C ₂ H ₅	CH ₃	160
217	CO ₂ CH ₃	H	C ₂ H ₅	i-Propyl	166
218	CO ₂ CH ₃	H	C ₂ H ₅	n-Butyl	120

5

Herstellung der Ausgangsprodukte

Beispiel Ia

10 2-Isocyanato-3-carboethoxythiophen

Zu 338 ml 20 %iger Phosgenlösung in Toluol (0,68 mol) wurde bei -10°C eine Lösung von 78 g (0,46 mol) 2-Amino-3-carboethoxythiophen in 700 ml Toluol zugetropft. Nach be-15 endetem Zutropfen lässt man innerhalb einer Stunde auf Raumtemperatur kommen und erwärmt dann langsam während einer Stunde bis zum Sieden. Die nun dunkelbraune Lösung wird noch 2 Stunden unter Rückfluß gekocht, danach das überschüssige Phosgen durch Einleiten eines trockenen 20 Stickstoffatoms ausgetrieben. Anschließend wird das Toluol im Vakuum abdestilliert mit dem Rückstand an der Ölpumpe destilliert.

Siedepunkt: 95°C bei 6 Pa

Ausbeute: 61,8 g, 69 % der Theorie

25 Ausgangssubstanzen:

K. Gewald, Chem. Ber. 98, 3571-3577 (1965)

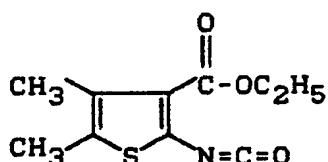
K. Gewald, E. Schinke und H. Böttcher, Chem. Ber. 99, 94-100 (1966).

30 Analog erhält man die Thiénylisocyanate der Formel III

Analog werden erhalten:

35

Ib

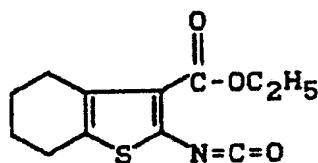


Schmp.: 38°C

Le A 24 004

5

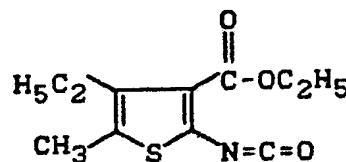
Ic



Sdp.: 120°C (1 Pa)

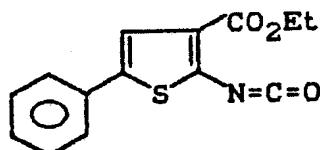
10

Id



Sdp.: 101°C (30 Pa)

15 Ie



Schmp.: 90-93°C

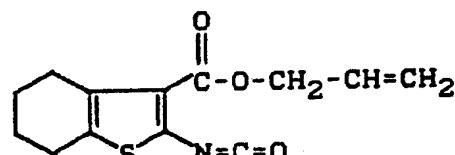
20

If



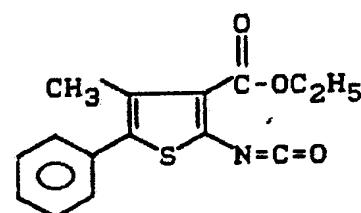
Schmp.: 62-63°C

25



Sdp.: 160°C (30 Pa)
IR 2200, 1690 cm⁻¹
im Kugelrohr destilliert

30 Ih

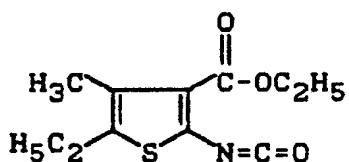


Sdp.: 142-147°C
(5 Pa)
IR: 2250, 1690 cm⁻¹

35

5

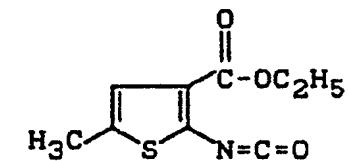
Ii



Sdp.: 103°C (30 Pa)
IR: 2250, 1690 cm⁻¹

10

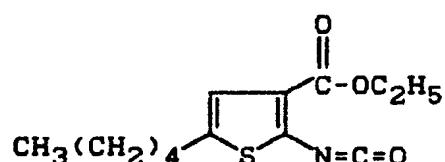
Ij



Sdp.: 88°C (20 Pa)
IR 2250, 1700
Schmp.: 45°C

15

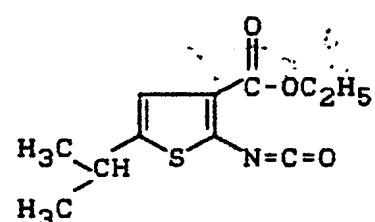
Ik



Sdp.: 125°C (90 Pa)
IR 2250, 1710

20

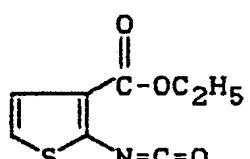
Il



Sdp.: 96°C (15 Pa)
IR 2250, 1710

25

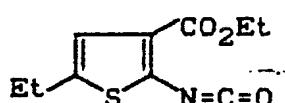
Im



Sdp.: 75°C (40 Pa)

30

In



Sdp.: 105°C (20 Pa)

35

5 Beispiel IIa

2-Amino-3-t-butyloxycarbonyl-4,5-dimethylthiophen

Ansatz: 100 g (0,71 mol) Cyanessigsäure tert.-
10 butylester
51,2 g (0,71 mol) Butanon
23,9 g (0,75 mol) Schwefel
71 ml Morpholin
140 ml Ethanol p.Ä

15

Das Keton wurde in Ethanol gelöst, dann wurden Morpholin und Schwefel zugegeben.

Zu der gelben Suspension wurde Cyanessigsäure-tert.-butyl-
20 ester zugetropft. Anschließend wurde 3 h auf 60°C erwärmt. Nach Abkühlung wurde das Gemisch auf 1 l Wasser gegossen, 750 ml Ether zugefügt, die organische Phase abgetrennt, die wässrige Phase mit 200 ml Ether extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit 2 x 200 ml NaOH
25 (5 %ig), 200 ml Wasser, 2 x 200 ml 5 %iger H₂SO₄, 200 ml Wasser und 200 ml NaHCO₃ gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuum verbleiben 133,8 g

30 Impfkristalle wurden zum Rohprodukt gegeben, wobei der Kolbeninhalt erstarrte.

Ausbeute: 50 g = 31 % der Theorie

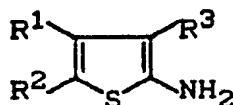
Fp: 82-85°C

35

- 67 -

78

5 Analog erhält man die Aminothiophene der Formel



10

	Bsp.Nr.	R ¹	R ²	R ³	Physik.Daten
15	IIb	C ₂ H ₅	CH ₃	COOC ₂ H ₅	Fp 44°C
	IIc	H	i-Propyl	COOC ₂ H ₅	101°C (5 Pascal)
	IId	H	i-Butyl	COOC ₂ H ₅	
	IIe	H	n-Pentyl	COOC ₂ H ₅	152°C (50 Pascal)
20	IIf	CH ₃	C ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	148°C (250 Pascal)

	Bsp.Nr.	R ¹	R ²	R ³	Fp. [°C]
25	IIg		(CH ₂) ₃	COO ₂ CH ₅	90
	IIh		(CH ₂) ₃	CN	149
	III		(CH ₂) ₄	COOCH ₃	112
	IIj		(CH ₂) ₄	CN	143
30	IIk		(CH ₂) ₄	CONH ₂	185
	III		(CH ₂) ₅	COOC ₂ H ₅	105
	IIl		(CH ₂) ₅	CN	121
	IIm		(CH ₂) ₅	CONH ₂	170

35

Le A 24 004